ChinaXiv合作期刊

 doi 10.3969/j.issn.1674-4500.2016.01.07

临床研究

保妇康栓联合鸦胆子仁浸剂治疗高危HPV感染的CIN Ⅰ的疗效

黄敏华
广东省阳春市中医院妇产科，广东 阳春 529600

摘要：目的 探讨保妇康栓联合鸦胆子仁浸剂治疗高危HPV感染的CIN Ⅰ的临床疗效。**方法** 我院妇科门诊就诊女性诊断CIN Ⅰ同时合并高危HPV感染60例，将患者随机分为3组：联合治疗组（n=28）、对照组（n=22），分别应用保妇康栓联合鸦胆子仁浸剂、单纯保妇康栓治疗，空白对照组（n=10）不使用任何药物，比较疗程结束后HPV转阴、宫颈CIN Ⅰ的变化情况。**结果** 联合治疗组和对照组HPV转阴率分别为58.2%和55.3%，高于空白对照组（P<0.05）；对CIN Ⅰ治疗有效率分别为61%和40.9%，高于对照组20%（P<0.05）。**结论** 保妇康栓联合鸦胆子仁浸剂治疗合并HPV感染的CIN Ⅰ安全、有效。
关键词：宫颈上皮内瘤变；高危人乳头状瘤病毒；保妇康栓；鸦胆子仁浸剂；宫颈炎

The clinical observation of Brucea javanica joint bolt Baofukang treatment of CIN Ⅰ caused by the infection of high-risk HPV

HUANG Minhua
Gynaecology and obstetrics, Yangchun hospital of TCM guangdong province, Yangchun 529600, China

Abstract: Objective To discuss clinical curative effect of Brucea javanica joint bolt Baofukang treatment of CIN Ⅰ caused by the infection of high-risk HPV. **Methods** A total of 60 women diagnosed as CIN Ⅰ combined with high-risk HPV infection were randomly divided into 3 groups: Combination group (n=28), The control group(n=22). Application of combined brucea ren bao fu Kang Shuan infusions, Simple woman Kang Shuan treatment. Blank control group(n=10)Do not use any drugs. The response rales of CIN Ⅰ and high-risk HPV infection were compared. **Results** Combined treatment group and The control group HPV turn rate respectively 58.2% *vs* 55.3%, Higher than the blank control group (P<0.05). For CIN Ⅰ treatment efficiency respectively 61% *vs* 40.9% , 20% higher than the control group (P<0.05). **Conclusion** Baofukang suppository combined with Brucea javanica in the treatment of CIN Ⅰ and high-risk HPV infection is a safe and effective method.
Key words: CIN; high-risk HPV; Baofukang suppository; Brucea javanica; Cervicitis

chinaXiv:201712.00607v1

宫颈癌是妇科发病率最高的恶性肿瘤之一，高危型人乳头瘤病毒（HPV）是引起宫颈癌及其癌前病变宫颈上皮内瘤变（CIN）的病因[1]。随着社会环境的改变，目前年轻女性性生活年龄有所提前，而且不洁性交的机率有所增加，高危HPV感染率也在逐年增加，达30%~40%[2]。近年来流行病学研究发现，宫颈癌的发病率呈上升趋势，主要与HPV的持续性或反复性感染有关[3]。在已知的130多种HPV基因型中，有超过30多型可以感染人类宫颈上皮。宫颈上皮内瘤变（CIN）是宫颈癌的早期病变分为三期，分别为CIN Ⅰ、CIN Ⅱ、CIN Ⅲ，均与高危HPV感染密切相关。因此，及早发现高危型HPV感染，尤其是治疗高危HPV感染的CIN Ⅰ患者以阻断高危HPV的感染，降低宫颈癌的发生，是当前医学预防和研究的重点之一[4]。目前尚缺少国际及国内公认的有效、成熟的药物[5]。本研究随机选取我院2010年3月~2014年3月妇科门诊共60例确诊的女性诊断CIN Ⅰ同时合并高危HPV感染的病人。使用保妇康栓联合鸦胆子仁浸剂治疗与保妇康栓单用相比对的临床疗效的研究，并报道如下。

收稿日期：2015-10-21
基金项目：广东省阳江市卫生计划局科技计划项目（阳卫计2014056）
作者简介：黄敏华，E-mail: 1319631297@qq.com

1 资料和方法

1.1 病例纳入及排除标准

临床诊断参考《妇产科学（第7版）》细胞学诊断采用TBS诊断系统。纳入标准：（1）年龄在18~60岁已婚或有性生活史女性；（2）临床检查符合CIN Ⅰ诊断标准合并HPV阳性者；（3）周末行阴道宫颈局部药物治疗、3个月宫颈内未行物理治疗者。排除标准：（1）妊娠、哺乳期妇女；（2）合并肝、肾功能异常及精神病患者；（3）过敏体质患者。

1.2 一般资料

研究对象为2010年3月~2014年3月我院妇科门诊患者共60例，均为经宫颈脱落细胞筛查及病理组织学诊断为CIN Ⅰ合并HPV感染的病人。按抽签法随机

ChinaXiv合作期刊

分为联合治疗组(保妇康栓联合鸦胆子仁浸剂治疗组)、对照组(单纯保妇康栓治疗组)及空白对照组。

联合治疗组28例,年龄37.2±10.2岁;对照组年龄36.1±10.3岁;空白组年龄36.5±9.8岁;所有自愿入选患者血常规、肝肾功能均无明显异常。3组一般资料比较,差异无统计学意义。

1.3 治疗方法

按抽签法随机分3组:联合治疗组、对照组、不使用任何药物的空白对照组。

我院制剂室自制中药制剂鸦胆子仁浸剂制备方法:将中药鸦胆子去皮取仁,捣碎以95%乙醇浸泡1周,反复摇动瓶子经细纱布过滤去渣,待乙醇基本挥发后即成。装瓶备用。

1.3.1 保妇康栓联合鸦胆子仁浸剂治疗组 月经干净3 d后,用生理盐水洗净外阴部,先将鸦胆子仁浸剂点涂宫颈,5 min后再将栓剂塞入阴道深部每晚2枚。每周连用5 d为1疗程。共治疗3疗程。

1.3.2 单纯保妇康栓治疗组 月经干净3 d后,用生理盐水洗净外阴部,将栓剂塞入阴道深部每晚2枚。每周连用5 d为1疗程。共治疗3疗程。

1.4 治疗措施

临床上对治疗3疗程前后各组的主要临床症状、体征改善情况观察外,对各组CIN Ⅰ消退及高危HPV转阴率进行对比分析。还有宫颈细胞学检查(TCT)包括(非典型鳞状上皮细胞ASCUS、低度鳞状上皮内病变LSIL、高度鳞状上皮内病变HSIL,宫颈炎归入正常)、高危HPV-DNA检测、阴道镜检查下的Reid评分[6]、宫颈活检病理结局。这些均需要在医生的指导下完成。

1.5 统计学处理

应用美国SPSS17.0 for Windows统计软件进行数据统计,计量资料以均数±标准差表示,采用t检验进行比较。计数资料以百分比(%)表示,采用卡方检验进行比较。

2 结果

2.1 联合治疗组(保妇康栓联合鸦胆子仁浸剂治疗组)

TCT结果:ASCUS 3例(10.7%),LSIL 7例(25%),HSIL 1例(3.3%),正常17例(61%);高危HPV-DNA阳性12例(41.8%),阴性16例(58.2%)。

2.2 对照组(单纯保妇康栓治疗组)

TCT结果:ASCUS 5例(22.5%),LSIL 7例(31%),HSIL 1例(4.3%),正常9例(40.9%);高危HPV-DNA阳性10例(44.7%),阴性12例(55.3%)。

2.3 不使用任何药物的空白对照组

TCT结果:ASCUS 1例(10%),LSIL 8例(80%),HSIL 0例(0%)),正常1例(10%);高危HPV-DNA阳性10例(100%),阴性0例(0%)。

治疗组与对照组两组CIN Ⅰ合并HPV感染的病人中,治疗组CIN Ⅰ消退明显高出对照组20%(表1),均P<0.05,组间差异有统计学意义,可见用保妇康栓联合鸦胆子仁浸剂治疗治疗CIN Ⅰ合并HPV感染明显优于对照组的单纯性用药。

治疗组与对照组两组CIN Ⅰ合并HPV感染的病人中,治疗组和对照组的HPV转阴率明显高出空白对照组(表2),均P<0.05,组间差异有统计学意义,可见用保妇康栓联合鸦胆子仁浸剂及单纯保妇康栓治疗高危HPV感染均有效。

表1 病人用药治疗CIN Ⅰ消退(TCT结果比较)

组别	n	ASCUS	LSIL	HSIL	正常
联合治疗组	28	3(10.7%)	7(25%)	1(3.3%)	17(61%)
对照组	22	5(22.5%)	7(31%)	1(4.3%)	9(40.9%)
空白对照组	10	1(10%)	8(80%)	0(0%)	1(10%)

联合治疗组与对照组差异有统计学意义(P<0.05)

治疗组与对照组两组CIN Ⅰ合并HPV感染的病人中,治疗后阴道镜检查下的Reid评分联合治疗组和对照组0-2分分别为96%和91%(表3),差异无统计学意义(P>0.05)。

表2 病人用药治疗HPV转归情况(高危HPV-DNA检测比较)

组别	n	高危HPV-DNA感染	正常
联合治疗组	28	12(41.8%)	16(58.2%)
对照组	22	10(44.7%)	12(55.3%)
空白对照组	10	10(100%)	0(0%)

联合治疗组与对照组差异有统计学意义(P<0.05).

治疗组与对照组两组CIN Ⅰ合并HPV感染的病人中,宫颈活检病理中联合治疗组和对照组有效率分别为61%和40.9%(表4),P<0.05,组间差异有统计学意义,可见用保妇康栓联合鸦胆子仁浸剂治疗治疗CIN Ⅰ合并HPV感染明显优于对照组的单纯性用药。

表3 病人用药治疗后阴道镜检查下的Reid评分

组别	n	0~2分	>2分
联合治疗组	28	27(96%)	1(4%)
对照组	22	20(91%)	2(9%)
空白对照组	10	10(100%)	0(0%)

联合治疗组与对照组差异无统计学意义(P>0.05).

3 讨论

表4 病人用药治疗后宫颈活检病理结局

组别	n	CIN Ⅰ	CIN Ⅱ	CIN Ⅲ	正常
联合治疗组	28	9(32%)	2(7%)	0(0%)	17(61%)
对照组	22	12(54.6%)	1(4.5%)	0(0%)	9(40.9%)
空白对照组	10	10(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)

联合治疗组与对照组差异有统计学意义(P<0.05).

chinaXiv:201712.00607v1

ChinaXiv合作期刊

保妇康栓联合鸦胆子仁浸剂治疗合并高危HPV感染的CINⅠ安全、有效。自1995年世界卫生组织宣布HPV是引起宫颈癌病变的首要因素以来，高危HPV感染的有效治疗是切断宫颈病变向宫颈癌进展唯一手段和方法。中药联合治疗对今后临床上高危HPV感染的预防及控制提供很好的借鉴[7]。

Reid评分是1984年由Reid首先提出，是对阴道镜图像进行量化评分，以阴道镜图像的4个特征即边界、颜色、血管及碘试验作为评分标准[8]，是用于宫颈病变分级的诊断系统，并与病理检查相比较。

TCT结合阴道镜检查是较好的宫颈癌筛查手段之一，目前宫颈病变的检查还有病理组织活检，相比TCT检查或阴道镜检查组织损伤较大，难以普及，但诊断价值和符合率相当，所以临床被广泛采用的是TCT结合阴道镜检查。HR-HPV病毒载量与CIN以及宫颈癌发生有关而与宫颈病变的严重程度无关[9]。同时还发现TCT与组织病理活检符合率为100%，几乎没有太多差异。

本研究显示，保妇康栓联合鸦胆子仁浸剂治疗的疗效观察，对于预防CINⅠ合并高危HPV感染的病人向宫颈癌发展有明显的阻断作用，通过对治疗前后的HPV高危感染检测、TCT检查、Reid评分及病理活检等多种检测手段。研究结果显示中药干预有极其重要的意义[10]。

同时还发现，两种药物的交替使用必须特别注意正常皮肤的保护，使用不当均会引起一定的粘膜损害，影响治疗的进程。药物的使用还是需要在医生的指导下进行比较安全。如果病人自己使用的话，就需要减少用量和延长用药的时间。这样就可以降低药物对正常粘膜的损害。

保妇康栓主要成份为莪术油（含20多种化学成份）和冰片等，鸦胆子仁浸剂是将中药鸦胆子去皮取仁，乙醇浸泡而成。两者交替联合使用，对于阻断CINⅠ合并高危HPV感染的病人的高危HPV病毒复制有明显抑制作用。

鸦胆子是苦木科植物鸦胆子的成熟果实，秋季果实成熟时采收，除净技叶杂质，洗净，晒干。用时剥去外壳，取整仁生用。近年来随着对其进一步开发研究，发现其具有较好的抗癌作用，但也有一定的毒性[11]。外用时多采用纱布覆盖患处，以防液体外渗，以便更好地保护好周围正常的皮肤及粘膜，以防止对正常皮肤及粘膜造成损害和刺激。鸦胆子另一种剂型鸦胆子油在抗肿瘤时，具有提高机体免疫力和保护骨髓造血干细胞的特点，疗效确切，毒副作用小，与常用的化疗药物相比具有一定的优势，其疗效显著。鸦胆子有待进一步挖掘和研究的价值。本课题采用的鸦胆子仁浸剂的制备相对鸦胆子油来说更加容易，所需的材料及提取的工具简便，只需无菌的条件下就可以完成。对于条件一般的基层医院来说，也是可以完成提取的。此药的推广应用有广阔的前景和发展空间。

HPV感染是性传播疾病之一，近年来发病率有所提高，尤其是高危HPV感染的发病率，对于女性的危害更大，治疗后容易复发，高危HPV病毒不容易自体消失，在人体的皮损基底部及周围的残留和亚临床感染是CIN向宫颈癌病理组织病变的主要原因之一[12]。

本课题研究的重点在于阻断CINⅠ合并HPV高危感染，从而从CIN早期入手，用中药联合干预的方法，预防性治疗潜在的宫颈病变，在中药保妇康栓联合鸦胆子仁浸剂抑制的作用下，HPV高危病毒复制减弱甚至转阴，使之病程发展延缓，坚持联合用药的情况下，CIN的一些非典型增生的鳞状细胞减少并渐渐消失，新生正常基底细胞逐渐取代非典型增生的鳞状细胞，CIN自然就可以愈痊。同时还可以推广应用于CINⅠ外的CINⅡ、CINⅢ甚至宫颈原位癌的辅助治疗过程中去，全方位阻断CIN的病程发展，在临床中普及推广应用中药联合抑制治疗，将大大降低女性宫颈癌的发病率[13]。目前临床上有效干预宫颈的措施已非常普遍，形成了一系列的产业链，如医院的实验室大量开展TCT筛查和临床对HPV感染的一些干预还有对CIN病人的一些随访跟踪等等。均可以有效地阻止并改善CIN病人的病情，对其发展和预后有一定的积极作用，中药联合抑制的加入将进一步有效阻断宫颈癌的发生[14]。

我院制剂室自制的鸦胆子仁浸剂，具有制备方法简便，成本低廉，使用安全，容易在基层医院推广等特点，安全有效的药物广泛应用于临床，对于女性的CINⅠ合并高危HPV感染的患者，将增加一种新的有效措施。对于基层医院的普及应用，有很大的优势。鸦胆子仁浸剂除了祛除表面的非典型增生鳞状细胞，对于机体的免疫力也有一定的提升，局部的物理治疗的同时也增加了局部皮肤粘膜的抵抗力。此疗法也是采用标本兼治，攻补兼施，扶正祛邪的功效。单味中药鸦胆子在抗菌、抗病毒作用的同时，也有干扰、阻止HPV的DNA合成[15]，抑制病毒生长与繁殖，同时也具有提升和激发皮肤粘膜免疫的功效，大量文献表明鸦胆子具有抑制癌细胞多种酶的活性，抑制糖酵解和糖的有氧氧化，从而干扰癌细胞的能量代谢而具有抗癌作用；鸦胆子油乳对体液免疫和细胞免疫都有促进作用，已广泛运用于临床抗病毒癌治疗。这些也是开展本课题研究的依据所在，对于此研究成果的推广应用有了很好的基础。

在各医院病理实验室广泛开展TCT筛查和高危HPV感染的检测是排查CIN的基础，早发现早治疗早

chinaXiv:201712.00607v1

ChinaXiv合作期刊

干预,对于宫颈癌的早期发现和阻断,便有了很好的开始。临床上广泛使用中药保妇康栓联合鸦胆子仁浸剂,对于CINⅠ合并HPV感染的患者开展有效的预防及良好的预后,并阻断CIN向宫颈癌发展意义重大,对治疗和预防高危HPV感染所致的宫颈癌的病变发展有极其重要的意义。

参考文献:

[1] 熊旭光, 艾铁盔, 李昌水. 高危HPV DNA及其E6/E7 mRNA对宫颈病变的影响[J]. 上海预防医学, 2015, 02(2): 77-8, 79.
[2] Iftner T, Eberle S, Iftner A, et al. Prevalence of Low-Risk and High-Risk types of human papillomavirus and other risk factors for HPV infection in Germany within different age groups in women up to 30 years of age: an epidemiological observational study[J]. J Med Virol, 2010, 82(11): 1928-39.
[3] 虞善芝. 宫颈上皮内瘤变的临床研究进展[J]. 右江医学, 2010, 38(4): 489-91.
[4] 李望华. 保妇康栓联合微波治疗慢性宫颈炎合并 HPV 感染的疗效分析[J]. 母婴世界, 2015(6): 5-5.
[5] 胡尚英, 赵方辉, 马俊飞, 等. 轻度宫颈上皮内瘤变预后及其与人乳头状瘤病毒关系的前瞻性队列研究[J]. 中华预防医学杂志, 2014, 48(5): 361-5.
[6] 周斌兵, 尤志学. Reid评分法在宫颈病变诊断中的应用价值[J]. 山东医药, 2008, 48(33): 33-4.
[7] 孙妙红, 何玉立. HPV检测在早期宫颈癌筛查中的临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(17): 2730-1.
[8] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]2版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 1851.
[9] 李 艳, 陈建萍, 何 蓉, 等. 液基细胞学结合阴道镜检查在宫颈病变诊断中的价值[J]. 江西医药, 2012, 47(9): 819-21.
[10] 孟 钊, 薛素华, 张 凌. 宫颈环形电切术联合保妇康栓治疗高危型HPV 感染宫颈上皮内瘤变224例[J]. 中医研究, 2015, 03(3): 12-4.
[11] 丁晨旭; 索有瑞. 中药鸦胆子化学成分及药理学研究进展[J]. 中成药, 2006, 28(1): 117-20.
[10]You K, Guo YL, Geng L, et al. Correlation of cervical intraepithelial neoplasia with expressions of p16 and Ki67 in exfoliated cervical cells in fluid-based thin-layer samples[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2013, 34(6): 535-9.
[13] 刘容源, 李 鹏. 人乳头瘤病毒亚型检测对宫颈癌早期诊断及治疗的临床意义[J]. 中外医学研究, 2015(25): 65-6.
[14] 李艳红, 张 伟, 朱少君, 等. 早期宫颈癌筛查有效方案的探讨和研究[J]. 陕西医学杂志, 2006, 35(7): 842-3.
[15] 张劲松, 耿建祥, 韩春荣, 等. 3678例已婚女性宫颈细胞HPV感染基因谱的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(4): 439-41.

chinaXiv:201712.00607v1